

STIC-ILL

108/2

From:
Sent:
To:

Kwon, Brian-Yong
Thursday, August 01, 2002 7:08 PM
STIC-ILL

406627

1. antitumor activity of a new low immunosuppressive derivative of podophyllotoxin (GP-11) and its mechanisms, Wang et al., 1993, Anti-Cancer Drug Des., 8(3), 193-202
2. Impairments in metabolism of superoxide radicals in liver tissue of tumor-bearing mice during development of Ehrlich ascites carcinoma and the normalizing effect of ruboxyl, Gurevich et al., 1993, Vopr. Med. Khim, 39(6), 16-20.

Brian-Yong S. Kwon
Patent Examiner, Pharm-D.
CM1-2BO3, AU 1614
(Tel)703-308-5377

7697473

8363863

Scientific and Technical
Information Center
AUG 05 RECD
PAT. & T.M. OFFICE
COMPLETED

С. М. Гуревич, Л. С. Вартамян, Л. Г. Наслер

НАРУШЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ СУПЕРОКСИДНЫХ РАДИКАЛОВ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ ПРИ РАЗВИТИИ АСЦИТНОГО РАКА ЭРЛИХА И ИХ НОРМАЛИЗАЦИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ РУБОКСИЛА

Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

Свободным радикалам отводятся существенная роль в этиологии и патогенезе злокачественного роста. При развитии опухолевого процесса в печени животных-опухоленосителей показаны стадийные изменения в активности защитных ферментов [9]. Для большого числа опухолей обнаружено существенное снижение активности супероксиддисмутазы, локализованной в митохондриальном матриксе (Mn-SOD) [26]. Вместе с тем открытым оставался вопрос об активности ферментных систем образования супероксидных радикалов, что было связано с отсутствием в литературе корректных и удобных методов определения скоростей образования этих радикалов в различных субклеточных органеллах.

В последние годы был разработан ЭПР-метод количественного определения скоростей образования супероксидных радикалов в мембранах субклеточных органелл [2, 13, 14], что позволило проводить сопоставление активности систем радикалообразования и детоксикации радикалов и в случае несбалансированных изменений в обеих системах судить о нарушении в свободнорадикальном статусе организма.

В настоящей работе представлены данные о влиянии развивающейся опухоли на состояние системы генерирования и утилизации супероксидных радикалов в различных субклеточных органеллах печени опухоленосителей.

В последнее десятилетие широкое клиническое применение в химиотерапии рака получили лекарственные препараты из класса антрациклиновых антибиотиков. Антрациклиновые антибиотики сложны по своему действию. Они интеркалируют в ДНК, непосредственно связываются с кардиолипином, хелируют физиологически важные ионы металлов, ингибируют убихинонзависимые ферменты, сердечную метгемоглобинредуктазу, индуцируют топоизомеразу II [21]. Антрациклиновые антибиотики восстанавливаются до семихинонных радикалов ферментными системами микросом, митохондрий и ядер. Семихинонные радикалы далее вступают в редокс-цикл, в результате чего образуются супероксидные радикалы, перекись водорода, гидроксильные радикалы. Свободные радикалы могут быть также причиной токсического и фармакологического действия препаратов этого класса [28].

В связи с этим проводятся исследования по химической модификации антрациклинов с целью получения соединений, обладающих противоопухолевой активностью при ограниченной способности к вступлению в редокс-цикл. Одним из перспективных подходов в этом направлении яв-

ляется присоединение к молекуле антрациклинового антибиотика стабильного нитроксильного радикала [16, 17]. Как было показано на примере рубоксила (эмоксила) — аналога рубомицина, содержащего в структуре нитроксильный радикал пиперидинового ряда, присутствие в одной молекуле модифицированного антибиотика антрациклинового фрагмента и нитроксильного радикала приводит к прямому переносу электрона от семихинона антрациклина на нитроксильный радикал, тем самым снижается участие антрациклинового семихинона в редокс-цикле, приводящее к образованию свободных радикалов [11].

Рубоксил по сравнению с рубомицином характеризуется более высокой противоопухолевой активностью, спектр его действия шире. LD₅₀ для рубоксила составляет 44 мг/кг, что в 8 раз выше, чем для рубомицина. Эффективность рубоксила при однократном введении такая же, как при многократном введении рубомицина. Рубоксил отличается меньшей кардиотоксичностью [5, 17]. При объяснении кардиотоксического действия антрациклинов исходят из того, что сердечная ткань при высоком уровне окислительного метаболизма характеризуется низким уровнем активности защитного фермента СОД, что и делает сердечную ткань мишенью для свободнорадикального повреждения [28].

В связи с этим в задачу настоящей работы входило выяснение влияния рубоксила на активность ферментных систем образования супероксидных радикалов и их детоксикации у интактных животных и животных-опухоленосителей.

Методика. Работа проведена на безлинейных белых мышах-самцах массой 18–20 г. Рубоксил вводили однократно внутривентриально в дозе 10 мг/кг в дистиллированной воде интактным животным и животным-опухоленосителям на 6-й день после перевивки асцитной карциномы Эрлиха. На каждую экспериментальную точку использовали по 10 животных. Мышей декапитировали. Из перфузированной печени интактных животных и животных-опухоленосителей выделяли фракции микросом, митохондрий, ядер и цитозоль. Из митохондриальной фракции после озвучивания на ультразвуковом дезинтеграторе УЗДН-2Т осаждали субмитохондриальные частицы (СМЧ), супернатант использовали для определения активности Mn-SOD. Активность Cu, Zn-SOD в цитозоле определяли по восстановлению тетранитротетразолиевого синего в системе ксантин—ксантиноксидаза [1], Mn-SOD — по окислению цитохрома с в той же системе [22]. Скорость образования супероксидных радикалов определяли методом ЭПР по окислению 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидина до соответствующего нитроксильного радикала в микросомах по методу [13], в СМЧ — по методу [14], в ядрах — по методу [2]. Согласно данным [8] по фармакокинетике рубоксила, через 5–6 ч после введения препарат выводится из органов, в основном через желчь и мочу, в неизменном виде. В соответствии с этими данными в наших экспериментах для выбранных временных интервалов образцы микросом, митохондрий и ядер не давали сигнала ЭПР от рубоксила.

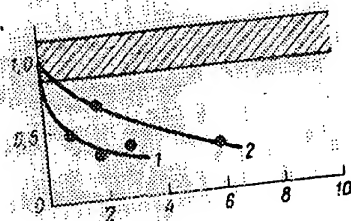


Рис. 1. Влияние рубоксила на активность Cu, Zn-SOD (1) и Mn-SOD (2) в печени здоровых мышей.

Значения на рис. 1 по оси абсцисс — время после введения рубоксила, сут. на оси ординат — активность SOD, отн. ед. по отношению к контролю. Значения на рис. 2 — активность образующихся пероксидных радикалов.

Для характеристики Cu, Zn-SOD проводили электрофорез супернатантов печени мышей в 7.5 % акриламидном геле по методу [27]. Активность SOD после электрофореза определяли с помощью динитротетразолинового синего [18].

Результаты и обсуждение. Исследования по влиянию рубоксила на метаболизм супероксидных радикалов в печени здоровых животных проводили в течение 6 сут после введения рубоксила. На рис. 1 показано влияние рубоксила на активность Cu, Zn-SOD, локализованной в цитозоле, и на активность суммарной SOD митохондрий. По нашим данным, при использовании метода выделения митохондрий и суммарной SOD, локализованной в мембранном пространстве митохондрий, составляет около 5 % от активности SOD матрикса, т. е. SOD митохондрий практически представляет. На рис. 1 видно, что введение рубоксила вызывает существенное снижение активности обоих типов SOD, которая не восстанавливается в течение всего времени наблюдения.

Снижение активности Cu, Zn-SOD, как и других защитных ферментов, наблюдали при введении мышам адринимина [30]. Уменьшение активности этих ферментов связывают не с прямым действием метаболитов антибиотика, а с общим торможением биосинтеза белков и ДНК под влиянием адринимина. На ранних сроках после введения рубоксила также наблюдали торможение синтеза ДНК в различных органах мышей и крыс [7, 15].

Мы провели электрофоретический анализ образцов Cu, Zn-SOD из печени здоровых мышей и мышей через 2 и 6 сут после введения им рубоксила. В цитозоле контрольных животных обнаруживается несколько ферментативно активных полос (3—4 полосы), причем интенсивность их уменьшается при переходе от самой медленной полосы к самой быстрой. Из данных литературы известно, что практически все органы различных животных содержат гетерогенную Cu, Zn-SOD. Предполагается, что множественные варианты SOD возникают в ткани в результате модификации фермента активными формами кислорода, причем изменения в электрофоретической картине наблюдали в условиях повышенного генерирования активного кислорода в опытах как *in vitro* [24], так и *in vivo* [10, 23, 29]. После

введения животным рубоксила мы не обнаружили изменения электрофоретической картины цитозоля печени мышей. Отсутствие таких изменений может свидетельствовать о том, что уменьшение активности Cu, Zn-SOD после введения рубоксила связано не с окислительной модификацией фермента, а, возможно, с торможением биосинтеза SOD.

Наряду с активностью SOD были прослежены изменения в скоростях образования супероксидных радикалов в микросомальных, митохондриальных и ядерных мембранах. Образование супероксидных радикалов в микросомальных и ядерных мембранах связывают с функционированием НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ, цитохрома Р-450, а также флавиносодержащих монооксигеназ [25]. В СМЧ радикалы образуются в результате автоокисления убисеминона и флавинового или железосерного компонента НАДН-дегидрогеназы [6, 19].

Проведенные нами исследования по доле электрононого восстановления кислорода в цепях переноса электронов в различных субклеточных органеллах печени крыс показали, что характерной особенностью микросомальных мембран является очень высокая доля (75 %) одноэлектронного переноса в отличие от митохондриальной и ядерной цепей, где эта величина составляет 2 или 3—4 % соответственно [2, 3].

По количеству белка в гепатоците микросомальная и митохондриальная фракции близки и содержат около 20 % от общего содержания белка в клетке каждая. Интенсивность поглощения кислорода обеими фракциями зависит от применяемых субстратов. В условиях свободного окисления НАДФН скорость поглощения кислорода микросомами печени крыс составляет, по нашим данным, около 30 % от соответствующей величины в СМЧ. Отсюда можно сделать заключение, что при использовании субстрата основным источником супероксидных радикалов в изученных субклеточных органеллах является микросомальная мембрана.

Рубоксил не вызывает изменений в величинах скоростей образования супероксидных радикалов в микросомальных и митохондриальных мембранах и через 2 сут снижает в 2 раза скорость образования радикалов O_2^- в ядрах, причем, как и в случае с SOD, это снижение не восстанавливается и через 6 сут после введения препарата.

Рассматривая SOD как регуляторный фермент при развитии заболеваний, в патогенез которых существенный вклад кислородных радикалов, наиболее важным представляется не просто установление факта повышения или понижения активности SOD, а сопоставление уровня активности SOD с уровнем генерирования O_2^- в тех же условиях.

В качестве характеристики, позволяющей судить о состоянии системы O_2^- — SOD, мы предлагаем использовать отношение скорости образования супероксидных радикалов в данной структуре к активности SOD соответствующей компартментализации. Поскольку в настоящее время выявлены далеко не все источники супероксидных радикалов в каждой из структур, этот по-

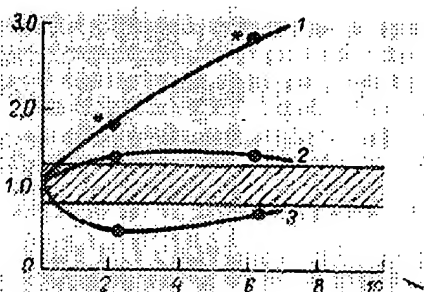


Рис. 2. Влияние рубоксала на отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД соответствующей компартментализации для СМЧ (1), микросом (2) и ядер (3) печени здоровых мышей.

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности Cu , Zn -СОД для микросом и ядер и к активности Мп-СОД для СМЧ, отн. ед. по отношению к контролю. Здесь и на рис. 4 — в абсциссах — время.

казатель на данном этапе исследований является качественным. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД при развитии патологического состояния указывает на нарушение регуляции в метаболизме супероксидных радикалов. Увеличение этого отношения по сравнению с его значением в норме может свидетельствовать об интенсификации свободнорадикальных процессов, протекающих при участии супероксидных радикалов.

В качестве довода в пользу правомочности и целесообразности введения относительного показателя уровня свободнорадикальных процессов можно привести следующие данные. В современной свободнорадикальной теории старения существенная роль отводится нарушениям в системе супероксидный радикал — СОД. При попытке провести корреляцию между активностью СОД и максимальной продолжительностью жизни различных видов не удалось выявить линейной связи между этими показателями. И только отношение активности СОД к удельной скорости метаболизма с высоким коэффициентом коррелирует с максимальной продолжительностью жизни млекопитающих различных видов [20]. При этом предполагалось, что величина удельной скорости метаболизма, определяемая по скорости утилизации кислорода в тканях, пропорциональ-

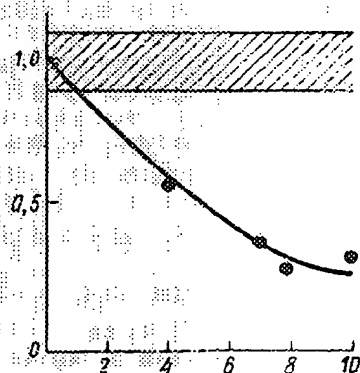


Рис. 3. Изменение активности Мп-СОД в митохондриях печени опухоленосителя при развитии АРЭ.

Здесь и на рис. 4—6 по оси абсцисс — время после введения опухоли; суи. по оси ординат — активность Мп-СОД, отн. ед. по отношению к контролю.

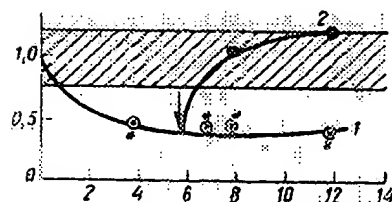


Рис. 4. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов к активности Cu , Zn -СОД в микросомах печени опухоленосителя при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксолом (2).

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности Cu , Zn -СОД, отн. ед. по отношению к контролю. Здесь и на рис. 5 и 6 стрелкой указана армия введения рубоксала.

на скорости образования кислородных радикалов, т. е. для характеристики процесса старения используется аналогичный показатель. Отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД использовано нами для характеристики нарушений в метаболизме супероксидных радикалов при ишемии и реперфузии печени [3].

Изменения величины отношения скорости образования радикалов к активности СОД при введении интактным животным рубоксала представлены на рис. 2. Из рис. 2 следует, что достоверные изменения величины отношения имеют место только для СМЧ и могут свидетельствовать о значительном увеличении пула супероксидных радикалов в дыхательной цепи митохондрий. По имеющимся данным, антрациклиновые антибиотики восстанавливаются в комплексе I митохондриальной цепи переноса электронов, вероятно, НАДН-дегидрогеназой [28].

Была высказана гипотеза относительно нарушений в регуляции уровня супероксидных радикалов как одного из важных условий развития злокачественных новообразований [26], исходя из данных о высокой скорости образования супероксидных радикалов в дыхательной цепи митохондрий на фоне резкого снижения активности митохондриальной СОД в опухоли. В настоящей работе получены данные о состоянии системы супероксидный радикал — СОД в печени животных-опухоленосителей при развитии асцитного рака Эрлиха (АРЭ) и лечении животных рубоксолом.

При введении рубоксала животным с растущим АРЭ наблюдали продление жизни мышей. Массовая гибель нелеченых животных наступала

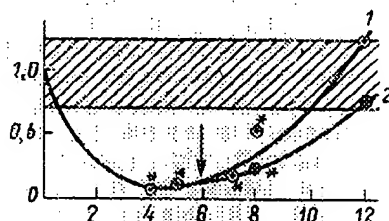


Рис. 5. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов в ядрах к активности Cu , Zn -СОД в печени опухоленосителя при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксолом (2).

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности Cu , Zn -СОД, отн. ед. по отношению к контролю.

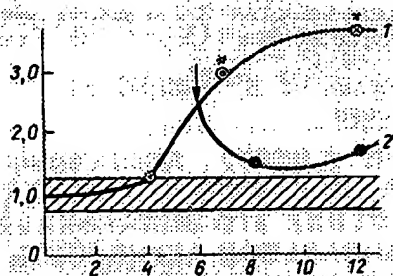


Рис. 6. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов в СМЧ к активности Мп-СОД в печени опухоленосителя при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксилом (2).

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов в СМЧ к активности Мп-СОД, отн. ед. по отношению к контролю.

на 12-е сутки, а леченных рубоксилом — на 18-е сутки после перевивки опухоли.

Ранее было показано, что при развитии АРЭ активность Cu, Zn-СОД в цитозоле печени опухоленосителя не изменяется [9]. Как видно на рис. 3, активность Мп-СОД снижена в 2—3 раза на всех стадиях роста опухоли.

Рост АРЭ сопровождается уменьшением скорости образования супероксидных радикалов в микросомальных мембранах печени опухоленосителя в 2 раза и остается на пониженном уровне вплоть до терминальной стадии. Поскольку активность Cu, Zn-СОД не изменяется при развитии АРЭ, то кинетическая кривая изменения скорости образования радикалов в микросомах и ядрах совпадает с соответствующей кривой для отношения скорости образования радикалов к активности СОД (данные для микросом приведены на рис. 4, 1).

В ядерных мембранах печени опухоленосителя наблюдали резкое снижение скорости образования радикалов, причем на стадии максимальной скорости роста опухоли величина скорости образования радикалов составляла лишь 10 % от соответствующего значения в норме, на терминальной стадии значение скорости образования радикалов нормализовывалось (рис. 5, 1). Уменьшение скорости образования радикалов на 4—6-е сутки развития опухоли может быть связано с увеличением синтеза ДНК в ядрах печени опухоленосителя. В работе [12] было показано, что при развитии АРЭ на 4—6-е сутки после перевивки опухоли в ядрах печени опухоленосителя происходит резкое (на порядок) увеличение доли клеток, синтезирующих ДНК, к 8-м суткам это значение возвращается к норме. В недавней работе мы показали, что в процессе регенерации печени после частичной гепатэктомии при относительной синхронизации клеточного цикла, на стадии синтеза ДНК имеет место существенное понижение скорости образования супероксидных радикалов в ядрах при неизменной активности Cu, Zn-СОД. Относительное снижение уровня супероксидных радикалов в ядерной мембране на стадии синтеза ДНК мы рассматриваем как физиологический механизм защиты ДНК в процессе репликации от повреждающего действия кислородных радикалов [4].

В СМЧ скорость образования радикалов оставалась в пределах нормы на всем протяжении

роста опухоли. Однако поскольку, как отмечалось выше, развитие АРЭ протекает на пониженном уровне активности Мп-СОД, величина отношения скорости образования радикалов к активности СОД в митохондриях возрастает, что может свидетельствовать об интенсификации свободнорадикальных процессов в митохондриальных мембранах печени опухоленосителя при АРЭ (рис. 6, 1).

При лечении животных рубоксилом в микросомах и в СМЧ происходит нормализация отношения скорости образования радикалов к активности СОД (см. рис. 4, 2 и рис. 6, 2). В ядрах рубоксил не влияет на характер кинетической кривой изменения отношения скорости образования радикалов к активности СОД при развитии АРЭ (см. рис. 5, 2), поддерживая величину отношения на пониженном уровне на период prolongации жизни животных.

Таким образом, под влиянием рубоксила на фоне торможения роста опухоли во всех компартментах клеток печени опухоленосителя происходит восстановление баланса в системе супероксидный радикал — СОД. Обращает на себя внимание, что введение рубоксила здоровым животным вызывает существенные изменения в метаболизме супероксидных радикалов в печени, по некоторым параметрам сходные с изменениями, вызываемыми развитием опухолевого процесса. Более того, при введении рубоксила у здоровых животных понижается уровень Cu, Zn-СОД, чего не наблюдается при развитии АРЭ. Вместе с тем рубоксил при введении животным-опухоленосителям оказывает нормализующее действие на систему супероксидных радикал — СОД. Эти факты позволяют предполагать, что рубоксил обладает регуляторным свойством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Л. С., Гуревич С. М. // *Вопр. мед. химии*. — 1982. — № 5. — С. 23—26.
2. Вартанян Л. С., Гуревич С. М. // *Биохимия*. — 1989. — Т. 54, № 6. — С. 1020—1025.
3. Вартанян Л. С., Рашба Ю. Э., Наглер Л. Г. и др. // *Бюл. экпер. биол.* — 1990. — № 6. — С. 550—552.
4. Вартанян Л. С., Садовникова И. П., Гуревич С. М., Соколова Н. С. // *Биохимия*. — 1992. — Т. 57, № 5. — С. 671—678.
5. Василец Л. А., Гусева Т. И., Мох В. П. // *Фармакол. и токсикол.* — 1985. — № 6. — С. 33—37.
6. Григорова И. Г., Ксензенко М. Ю., Константинов А. А. и др. // *Биохимия*. — 1980. — Т. 45, № 1. — С. 75—82.
7. Дедерер Л. Ю., Горбачева Л. Б. // *Антибиотики*. — 1984. — № 6. — С. 442—445.
8. Коновалова Н. П., Дилчовская Р. Ф., Кукушкина Г. В. и др. // *Фармакокинетика противоопухолевых препаратов*. — Томск, 1987. — С. 51—55.
9. Ланкин В. З., Гуревич С. М. // *Докл. АН СССР*. — 1976. — Т. 216, № 5. — С. 705—708.
10. Наглер Л. Г., Макарова О. В., Замчук Л. А. и др. // *Биохимия*. — 1991. — Т. 56, № 4. — С. 674—680.
11. Орлов В. С. Электронная структура и свободнорадикальные механизмы цитотоксического действия антрацилиновых и пиримидотриазиноновых антибиотиков. Дис. канд. хим. наук. — М., 1986. — С. 154.
12. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л. // *Докл. АН СССР*. — 1979. — Т. 245, № 2. — С. 483—484.
13. Рашба Ю. Э., Черников В. А., Байдер Л. М., Вартанян Л. С. // *Биол. мембраны*. — 1986. — Т. 3, № 8. — С. 838—845.
14. Рашба Ю. Э., Вартанян Л. С., Байдер Л. М., Кришницкая Л. А. // *Биофизика*. — 1989. — Т. 34, № 1. — С. 57—62.
15. Рогова О. М., Дедерер Л. Ю., Бойков П. Я., Ко-

16. Эмануэль Н. М., Кисовалова Н. П., Дьячковская Р. Ф. и др. // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. — Черноголовка, 1982. — С. 126—129.
17. Эмануэль Н. М., Кисовалова Н. П., Дьячковская Р. Ф., Денисова Л. К. // Антибиотики — 1982 — № 11. — С. 811—815.
18. Beauchamp Ch., Fridovich I. // *Analyt. Biochem.* — 1971 — Vol. 44, N 1. — P. 276—287.
19. Chance B., Sies H., Boveris A. // *Physiol. Rev.* — 1979 — Vol. 59, N 3. — P. 527—605.
20. Cutler R. G. // *Molecular Biology of Aging* / Eds A. D. Woodhead et al. — New York, 1985. — Vol. 35. — P. 15—73.
21. Doroshow J., Locker G. Y., Myers C. B. // *Cancer Treatm. Rep.* — 1979 — Vol. 63, N 5. — P. 855—860.
22. Kuthan H., Haussman H. J., Werrtinger I. // *Biochem. J.* — 1986 — Vol. 223, N 1. — P. 175—180.
23. Ljutakova S. G., Radonova N. A., Russanov E. M. // *Acta physiol. pharmacol. bulg.* — 1986 — Vol. 12, N 1. — P. 44—50.
24. Maselli L., Cirido M. R., Raullo G. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1983 — Vol. 117, N 3. — P. 677—681.
25. Murray R. I., Fisher M. T., Dubrunner P. G. // *Metalloproteins. Part 1. Metalloproteins with Redox Roles* / Ed. P. Harrison. — Basel, 1985. — P. 157—206.
26. Oberley L. W., Oberley T. D. // *J. theor. Biol.* — 1984 — Vol. 106, N 3. — P. 403—422.
27. Ornstein L., Davies B. J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1964 — Vol. 121. — P. 321—403.
28. Powis G. // *Free Radical Biol. Med.* — 1989 — Vol. 6, N 1. — P. 63—101.
29. Salo D. G., Pacifici R. E., Lin S. W. et al. // *J. biol. Chem.* — 1990 — Vol. 265, N 2. — P. 11919—11927.
30. Sazuka Y., Tanizawa H., Takino Y. // *Jap. J. Cancer Res.* — 1989 — Vol. 80, N 1. — P. 89—94.

Получено 03.06.92

IMPAIRMENTS IN METABOLISM OF SUPEROXIDE RADICALS IN LIVER TISSUE OF TUMOR-BEARING MICE DURING DEVELOPMENT OF EHRICH ASCITES CARCINOMA AND THE NORMALIZING EFFECT OF RUBOXYL

S. M. Gurevich, L. S. Vartanyan, L. G. Nagler

N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Academy of Sciences of the Russian Federation, Moscow

Activity of the systems involved in generation and utilization of superoxide radicals was studied in microsomes, mitochondria and nuclei of liver tissue from intact mice, mice with developed Ehrlich ascites carcinoma and of the animals treated with antitumoral drug ruboxyl. The ratio between the rate of superoxide radicals formation and activity of superoxide dismutase (SOD) served as specific characteristic of the O_2^- -SOD system in the corresponding compartments. During tumoral development, the pattern studied was altered in all the subcellular organelles used, thus demonstrating an impairment of free radical oxidation status in liver tissue of tumor-bearing animals. Administration of ruboxyl into healthy animals led to distinct increase in this ratio in mitochondria, while the drug normalized patterns of the O_2^- -SOD system in all the cell compartments studied in tumor-bearing animals. Ruboxyl appears to exhibit regulating effect on free radical oxidation.

Ю. Н. Боринский, И. В. Парамонова,
С. Н. Корнышев

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР РАЗЛИЧНЫХ ЗОН МИОКАРДА, ПОРАЖЕННОГО ИНФАРКТОМ, КАК ОТРАЖЕНИЕ ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ПЕРИОД, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Тверской медицинский институт

При инфаркте миокарда в кардиомиоцитах происходит значительное нарушение многих видов обмена веществ. В основе развития этого патологического состояния лежат дефицит кислорода и снижение поступления к клеткам различных метаболитов, что ведет к накоплению в миокарде НАДН₂ и НАДФН₂ [3, 22], нарушению в митохондриях функции дыхательной цепи [17, 23] и в конечном счете снижению содержания АТФ [6, 16]. Снижение уровня АТФ и накопление АМФ активируют в миокарде ключевые ферменты гликолиза как важного источника энергии [21]. При этом, однако, в цитоплазме клеток возрастает образование конечного продукта гликолиза — молочной кислоты. Ее уровень в кардиомиоцитах при инфаркте всего за несколько минут может повыситься в десятки раз [7, 15]. Миокард из органа, поглощающего с энергетической целью лактат, превращается в орган, продуцирующий его. Накапливаясь в цитоплазме клеток, он ингибирует по принципу обратной связи окисление НАДН₂ в последней реакции гликолиза и тем самым ограничивает образование АТФ гликолитическим путем. В результате важный для поддержания метаболической и функциональной активности миокарда компенсаторно-приспособительный процесс (гликолиз), превышая меру накопления молочной кислоты, приобретает патологический характер. У больных инфарктом миокарда нарастают функциональные нарушения, аритмии и прогноз заболевания в целом ухудшается [9].

Широко известны другие пути окисления НАДН₂ и НАДФН₂ без участия кислорода. Наиболее мощные и емкие из них связаны с биосинтезом жирных кислот и других классов липидов. При инфаркте миокарда и дефиците кислорода указанные пути окисления кофакторов дегидрогеназ, очевидно, могут привести к повышению в крови и кардиомиоцитах уровня не только молочной кислоты, но и липидов, стать причиной нарушения функции миокарда при чрезмерном накоплении последних в клетках. Механизмы изменения липидного состава различных зон миокарда, пораженного инфарктом, изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным нами у больных, умерших от инфаркта, изучен липидный спектр различных зон миокарда и обсужден вопрос о значении реакций обмена липидов для проявления этим органом метаболической и функциональной активности.

Методика. Исследования проведены на миокарде больных, скоропостижно скончавшихся от